

DETECCIÓN DE LOS DESVÍOS DE CALIDAD DE LAS ESPECIALIDADES MEDICINALES DURANTE LA ETAPA DE COMERCIALIZACIÓN

Por Farm. María Beatriz Cardoso
Jefa Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos.
Departamento de Farmacovigilancia - ANMAT

Introducción

La ANMAT ha implementado diversas estrategias de control y fiscalización de los medicamentos, tanto en la etapa previa como en la posterior a su autorización, a fin de garantizar la calidad y seguridad de las especialidades medicinales. Entre dichas estrategias se cuenta el monitoreo continuo de los fármacos a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG), que además aspira a la detección precoz de aquellos problemas que puedan presentarse como consecuencia de la utilización de los medicamentos, y que significarían un riesgo para el paciente.

En septiembre de 2008 se cumplieron 15 años del inicio del SNFVG. El presente trabajo reseña los aportes del mismo con respecto a la detección de desvíos de calidad de las especialidades medicinales durante la etapa de comercialización, en nuestro país.

El mercado de medicamentos en la Argentina

El sector farmacéutico-farmoquímico

está compuesto por alrededor de 350 laboratorios. De éstos, los primeros 80 concentran más del 95 % de las ventas. Con respecto al origen del capital, las empresas nacionales participan en un 51-52 % del total de las ventas en el mercado interno. Gran parte de ellas, dedicadas a la fabricación de medicamentos similares (fórmulas semejantes a la de productos innovadores u originales) (1).

Respecto de la localización, se observa una elevada concentración de firmas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en la provincia de Buenos Aires (1).

En la Argentina, en 2007 se comercializaron aproximadamente 2086 principios activos solos y en asociación, contenidos en 10.704 nombres registrados (productos), y en 22.041 presentaciones.

Además, algunas compañías de origen internacional importan productos elaborados en otros países, por lo que resulta fundamental un control constante de todos los medicamentos disponibles en el mercado argentino.

Por otra parte, la provisión de materias primas está concentrada en pocos productores, por lo cual, cuando se

producen errores en su manufactura, éstos pueden impactar a nivel mundial. Día a día se observan, en las distintas agencias regulatorias internacionales, advertencias y retiros del mercado por diferentes razones. Nuestro país no se encuentra exento de ese riesgo y, por lo tanto, se torna fundamental la existencia de un sistema de monitoreo permanente de la calidad de los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional.

Características del Sistema Nacional de Farmacovigilancia argentino

El mismo está organizado como una red, con un Efecto Central (el Departamento de Farmacovigilancia, localizado en el edificio central de la ANMAT) y Efectores Periféricos distribuidos a lo largo del país, tanto en instituciones de salud (hospitales públicos y privados, sanatorios), ministerios de salud provinciales, colegios profesionales (farmacéuticos, médicos, odontológicos) y cátedras de farmacología de facultades de medicina de distintas Universidades.

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT está constituido por dos servicios: uno de ellos, el de Seguridad y Eficacia de los Medicamentos, se ocupa en especial de evaluar y registrar los reportes con sospecha de desvíos de calidad de fármacos.

Cuando se reciben las notificaciones, junto a muestras de los productos involucrados, éstas se derivan a los laboratorios de la ANMAT ubicados en el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a fin de verificar el cumplimiento de las especificaciones. Para ello se utilizan distintos métodos analíticos e inclusive, si es necesario, la verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura

en el establecimiento elaborador. Si el medicamento *no cumple* con las condiciones técnicas con las que fue aprobado, la Dirección de la ANMAT toma el recaudo legal correspondiente (retiro del lote del mercado, prohibición de elaboración, etc.).

Las notificaciones son espontáneas y voluntarias, y pueden ser efectuadas por particulares, además de los efectores periféricos.

A lo largo del tiempo, el sistema ha atravesado distintas etapas: *una inicial*, donde fundamentalmente se volcaron los esfuerzos en la formación de la red del SNFVG, y a definir el circuito de recepción, evaluación y control de las muestras.

Luego, *una etapa de desarrollo de la red* con un crecimiento manifiesto de la participación de los diversos actores, conjuntamente con la redacción de los instructivos de procedimientos básicos en cuanto a los problemas de calidad. Y finalmente, *una etapa de consolidación del sistema* respecto a la investigación de fallas de calidad, caracterizada por una mejora en el contenido de los reportes y la profundización de la detección de reacciones adversas generadas por medicamentos defectuosos (que definimos, a los fines prácticos, como **reacciones adversas ligadas a la calidad**).

Entonces, el primer interrogante que se plantea es: ¿Qué hace el SNFVG con respecto al hallazgo de los desvíos de calidad?

Básicamente, tiene los siguientes objetivos:

1. *Detectar y describir:*
 - a) *Eventos inmediatos con fármacos* en los que debe diferenciarse el efecto adverso generado por los componentes de la forma

farmacéutica (drogas, excipientes), de los efectos adversos producidos por una deficiencia en la calidad del producto. La tarea se focaliza especialmente en aquellos productos que generan un riesgo en la población, prestando debida atención a las señales generadas por la red de farmacovigilancia.

- b) *Cómo se usan los medicamentos en la práctica diaria (condiciones de administración; posología)* poniendo de manifiesto aquellas circunstancias del medicamento que puedan conllevar un peligro, y que requieran tomar medidas que mejoren su seguridad (ej. ausencia de vía de administración en el rótulo de un medicamento inyectable, que induzca a su aplicación en una forma inadecuada).
- c) *Comportamiento de los productos durante la comercialización*, a fin de garantizar el mantenimiento de la calidad: si bien, en lo referente al clima, la Argentina está considerado un país templado ($25 \pm 2^\circ \text{C}$ y $60 \pm 5\% \text{HR}$), según la armonización de zonas climáticas mundiales del International Comité of Harmonization (ICH), sin embargo posee regiones con temperaturas muy disímiles. En el norte, una amplia zona de clima subtropical con altas temperaturas y humedad; en la zona occidental, altas temperaturas y baja humedad, en tanto que el sur es sumamente frío (con amplios territorios por debajo de 0°C). Por lo tanto, se hace necesario monitorear continuamente si los envases autorizados permiten la conservación de los medicamentos, manteniendo sus especificaciones.

2. *Plantear la problemática:* en ocasiones, es necesario presentar los problemas de calidad observados en forma inmediata a los distintos niveles de ejecución de la ANMAT. En especial, cuando un producto nuevo ingresa al mercado, o se ha realizado un cambio en su fórmula y/o en su envase. En el transcurso del tiempo, ha sido una forma útil de detectar tempranamente diferencias en la calidad de determinados medicamentos, con respecto a otras marcas comercializadas.

3. *Colaborar a nivel institucional*, generando distintas hipótesis de investigación con respecto a las causas que originan los desvíos de calidad y su impacto en el hombre. Ello incluye el aporte de información acerca de la experiencia cotidiana, y también datos suministrados por informantes claves, como por ejemplo profesionales que se desempeñan como efectores periféricos, evaluando el riesgo para el paciente.

Ahora bien, concretamente: *¿Qué ha detectado el SNFVG argentino, con respecto a la calidad de los medicamentos?*

1) *Desvíos de calidad propiamente dichos:* es decir, fallas en las especificaciones que deben cumplir las especialidades medicinales, originadas durante su manufactura, siendo el laboratorio productor responsable de las mismas. Como ejemplos mencionaremos algunos casos detectados a través del tiempo, que generaron medidas de regulación y control por parte de la ANMAT:

- a) *Disminución de principio activo:* se reportó falta de eficacia al utilizarse un sulfato de atropina inyectable. Realizados los ensayos correspondientes, se determinó que

contenía menor cantidad de principio activo (2);

b) Inadecuada disolución de un antibiótico (norfloxacina) en comprimidos: se observó falta de adecuada respuesta al tratamiento. Una vez realizado el test de disolución al producto, se determinó que no cumplía con lo codificado (3);

c) Defecto en la dosificación por deficiencia en los goteros de una solución de salbutamol para nebulizar. Se había reportado que, en varios casos, debió aumentarse el número de gotas a administrar, para que la especialidad medicinal provocara el efecto esperado en los pacientes (4);

d) Error en el envasado: se detectó un lote de ácido fólico comprimidos en blisters rotulados como tales, dentro de envases secundarios (caja) que tenían rótulo de nitrito de isosorbide;

e) Error en rótulos: se halló un lote de ampicilina inyectable de 1 g con rótulo primario de 1000 g;

f) Aparición de efectos adversos en pacientes por defectos de calidad del producto: se reportaron varios casos de bacteriemia y fiebre con la administración de un metronidazol inyectable. El producto no cumplió con el ensayo de esterilidad (5).

2) Errores de formulación de especialidades medicinales: en 2005, se recibieron notificaciones que describían la presencia de un precipitado en una suspensión de ibuprofeno para uso en pediatría. Realizada la investigación, se determinó que el precipitado consistía en bentonita (un excipiente). El laboratorio productor efectuó el cambio de la fórmula del producto, eliminando dicho excipiente.

3) Alteración de la estabilidad de productos en condiciones de comercialización: se recibieron comunicaciones de aparición de coloración rosa-amarronada, y posterior precipitado, en una marca comercial de dobutamina inyectable, cuyo aspecto normal es una solución transparente. Se llegó a la conclusión de que la apariencia de la misma se debía a un proceso de oxidación del principio activo, generado por el oxígeno y catalizado por la luz. El laboratorio responsable ajustó la formulación, agregando un excipiente (edetato disódico) y modificó la condición de almacenamiento, pasando de temperatura ambiente (previamente autorizada) a temperatura controlada en 15-30° C. También se dispuso un envase secundario individual para cada frasco ampolla, dentro de una caja de cartón con 20 unidades, en su presentación de uso hospitalario.

4) Rótulos incompletos: se detectó que las ampollas de una solución inyectable de cafeína al 25% no presentaban la vía de administración (endovenosa). Debido a su amplio uso en terapia intensiva, se solicitó al laboratorio elaborador su incorporación al envase primario, a fin de evitar errores durante su utilización. El producto se comercializaba en el mercado argentino desde hacía varios años.

Esta actividad de revisar rótulos y prospectos por cuestiones de seguridad generó que el Departamento de Farmacovigilancia dedicara especial atención a este tema, y que en los años 2006 y 2007 se produjeran 90 actualizaciones de los mismos, correspondientes a productos con varios años de comercialización que debían adecuarse a la normativa vigente.

5) *Necesidad de cambio de envase primario para adecuarse a condiciones ambientales*: es el caso de un producto de omeprazol en cápsulas, que tenía como envase primario un blister de aluminio/policloruro de vinilo (Al/PVC). Cuando se analizaron muestras comercializadas, se observó la disminución de la concentración del principio activo y el cambio de coloración de los microgránulos que lo contenían.

El laboratorio productor modificó el tipo de blister, cambiando a uno de película de aluminio/aluminio (ALU/ALU) con mayor barrera protectora.

6) *Seguimiento del comportamiento de productos similares (incumplimiento de bioequivalencia)*: en nuestro país, se ha reglamentado la obligatoriedad de realizar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de determinadas especialidades medicinales (6). Se ha determinado una lista de principios activos que ameritan esos estudios que, una vez que son cumplidos y aprobados por la autoridad sanitaria, permiten el intercambio de dicha marca comercial con el producto innovador o patentado. En 2004, el SNFVG recibió un reporte de falta de eficacia terapéutica con comprimidos de una oxcabamazepina marca genérica, cuando se la administró en reemplazo del producto original.

El paciente, un epiléptico adulto, presentó convulsiones recurrentes. El laboratorio productor del similar había iniciado los ensayos de bioequivalencia en humanos, tal como lo exige la reglamentación vigente. Sin embargo, los resultados presentados hasta ese momento no eran consistentes. Se decidió suspender la comercialización del producto, hasta tanto se ajustara la formulación de la especialidad medicinal

y se presentaran datos concluyentes del estudio de bioequivalencia en pacientes (7).

A continuación, se describen otros inconvenientes detectados en la práctica cotidiana del SNFVG, a partir de los cuales se ha obtenido información necesaria para lograr mejoras en la elaboración de los productos farmacéuticos por parte de los laboratorios productores, y para alertar a los usuarios al momento de su utilización:

1) *Problemas de calidad por condiciones de uso habitual*: un ejemplo de ello lo constituye un caso registrado, donde se observó la aparición de un precipitado (que era el excipiente gluconato de clorhexidina) en una suspensión de simeticona/bromuro de homatropina, por conservación inadecuada en heladera.

El prospecto del producto especificaba que no debía conservarse refrigerado, sino a temperatura ambiente, preferentemente entre 15-30° C. Sin embargo, se sabe que es un hábito común almacenar de esta manera los medicamentos, luego de haber sido abiertos. El laboratorio productor decidió modificar la fórmula, eliminando la clorhexidina, para evitar su precipitación.

2) *Condiciones de manejo de un medicamento*: uno de los casos registrados se presentó con respecto a una albúmina inyectable, en una presentación de frasco ampolla de 50 ml. Cuando se perforaba el tapón de goma con la aguja del set provisto para la infusión, éste se hundía dentro del frasco, quedando la boca del mismo completamente abierta y su contenido expuesto. Realizada la investigación correspondiente, se concluyó que esta situación se producía porque no se apoyaba el envase de vidrio sobre una superficie (tal

como se especificaba en las instrucciones) y, por lo tanto, se imprimía a la acción de perforar una fuerza adicional que generaba el problema descrito. Consecuentemente, el laboratorio elaborador decidió rediseñar el tapón, considerando esa práctica.

3) *Administración de fármacos por vías no aprobadas*: durante 2006, un hospital reportó que sólo administraba por vía intratecal una de las marcas comerciales autorizadas de fosfato de dexametasona inyectable (intravenoso), ya que los restantes productos que contenían el mismo principio activo generaban, en los pacientes bajo tratamiento oncológico, intolerancia y aparición de diferentes reacciones adversas.

Sin embargo, cuando se revisaron las indicaciones de todos los productos, se observó que ninguno de ellos había sido aprobado por la autoridad sanitaria para el uso intratecal, incluyendo al que sí era tolerado por los pacientes. Se descartó entonces la posibilidad de que los efectos adversos descritos con las restantes especialidades medicinales se debieran a desvíos de la calidad o a errores en su

formulación.

Se estudiaron las distintas fórmulas disponibles y los excipientes que contenían, y se realizó un informe detallado, con una evaluación teórica de cuáles son las características que debe reunir un inyectable para ser administrado por esa vía, cuáles son los excipientes que no deben contener dichas formulaciones, y por qué uno de los productos era el mejor tolerado.

ACCIONES DE RETIROS DE LOTES (RECALL) GENERADAS POR DESVÍOS DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

A continuación, se exponen los resultados de las medidas dispuestas por la ANMAT, con respecto a los productos que presentaron desvíos de calidad. Se detalla la cantidad de Disposiciones de prohibición de comercialización y uso generadas (retiros de lotes), y otras acciones de fiscalización y control (se incluyen aquí retiros voluntarios de lotes por parte del laboratorio elaborador, realización de estudios complementarios de estabilidad, modificación de formulación, medidas correctivas en envase primario, rótulos,

etc).

Tabla 1: medidas regulatorias y de control efectuadas por la ANMAT (período 1997 – 2007)

Año	Disposiciones de retiro de lotes	Otras acciones de regulación y control
1997	2	8
1998	4	5
1999	2	5
2000	6	3
2001	1	20
2002	2	11
2003	4	20
2004	7	11
2005	11	14
2006	9	15
2007	10	7

Fuente: elaboración propia, según datos aportados por el SNFVG

Conclusiones

1. En la Argentina, el SNFVG ha contribuido en forma creciente y dinámica con el control de los medicamentos, recolectando datos a través de los reportes periódicos, los cuales generan posteriormente medidas de regulación por parte de la ANMAT.

2. Una característica importante del SNFVG argentino es que recibe las muestras de los productos que se sospechan defectuosos. De esa forma se inicia la investigación correspondiente, aportando además antecedentes e información adicional al respecto, como por ejemplo el seguimiento de los productos a través del tiempo.

3. Si bien los desvíos de calidad observados en todos estos años son limitados en función de la cantidad de productos comercializados en el país, su detección ha resultado importante para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

4. Un SNFVG permite la detección de desvíos de baja frecuencia que los

laboratorios elaboradores no han podido observar durante la manufactura de los productos. Y es de especial utilidad cuando se trata de una especialidad medicinal de reciente comercialización.

Comentarios finales

1) Controlar los medicamentos es un proceso dinámico que se ajusta periódicamente a la política de salud de cada nación, y que requiere de nuevas estrategias de acuerdo con el crecimiento y características de su industria farmacéutica.

2) Es un hecho que algunos países poseen sistemas de detección de desvíos de calidad con distintas formas de vigilancia, cuyo objetivo es monitorizar permanentemente el comportamiento de los medicamentos durante su mercadeo. Al aprovechar las estructuras organizacionales disponibles (*red de farmacovigilancia*) ésta se constituye en una herramienta muy accesible y asequible para ese fin, y permite observar al medicamento de manera integral.

Citas Bibliográficas

(1) Sosa M R. Análisis Sectorial: La industria Farmacéutica. Centro de Estudios para la Producción, Ministerio de la Producción República Argentina. Agosto 2002.

(2) Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT Nº 264/2006, del 19 de enero de 2006, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. B.O. Nº 30838, del 03/02/2006.

(3) Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT Nº 3107/2004, del 28 de mayo de 2004, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. B.O. Nº 30414, del 03/06/2004.

(4) Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT Nº 1857/2005, del 28 de marzo de 2005, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. B.O. Nº 30632, del 14/04/2005.

(5) Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT Nº 5284/2005, del 19 de setiembre de 2005, por el que se prohíbe la comercialización y uso del producto. B.O. Nº 30747, 27/09/2005.

(6) Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT Nº 3185/99, del 25 de junio de 1999, por el que se establece el cronograma para exigencias de estudio de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo. B.O. Nº 29179, del 02/07/1999.

(7) Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición ANMAT Nº 6838/2003, del 23 de diciembre de 2003, por el que se suspende la comercialización del producto hasta tanto se demuestre la bioequivalencia con el producto de referencia. B.O. Nº 30310, del 05/01/2004.



CONSULTAS SOBRE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS, PRODUCTOS MÉDICOS,
COSMÉTICOS Y DOMISANITARIOS

ANMAT Responde

0800-333-1234

responde@anmat.gov.ar

ANMAT - Av. de Mayo 869 (1084) Capital Federal

CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS, SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:

Vigilancia Alimentaria
0800-222-6110
vigi.alimentaria@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:

Farmacovigilancia
(011) 4340-0800 internos 1164/66
snfvig@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Ministerio de Salud de la Nación
Dirección de Fiscalización Sanitaria
(011) 4379-9000

ALIMENTOS	A
DOMISANITARIOS	D
COSMETICOS	C
TECNOLOGIA MEDICA	T
MEDICAMENTOS	M